

LIQUID FORMULATION COMPOSITION FOR INTERNAL USE

Publication number: JP63083021

Publication date: 1988-04-13

Inventor: FURUKAWA MIKIO; HARA KENJI

Applicant: KAO CORP

Classification:

- international: A61K9/08; A61K31/07; A61K31/12; A61K31/355;
A61K31/59; A61K9/08; A61K31/045; A61K31/12;
A61K31/352; A61K31/59; (IPC1-7): A61K9/08;
A61K31/07; A61K31/12; A61K31/355; A61K31/59

- european:

Application number: JP19860227712 19860926

Priority number(s): JP19860227712 19860926

Report a data error here

Abstract of JP63083021

PURPOSE: To obtain a liquid formulation composition for internal use, containing specific amounts of oil-soluble vitamins and methylated cyclodextrin and having improved stability as well as effects.

CONSTITUTION: A liquid formulation composition obtained by blending 0.01-10.0wt% oil-soluble vitamins, e.g. consisting of one or two or more of vitamins A, D, E, F, ubiquinone or vitamin K, and a methylated cyclodextrin expressed by the formula (A is methyl or H; n is 6-9, provided that at least one of 3n A is methyl) at 1/2-20 times, preferably 1-10 times weight ratio based on the vitamins. The oil-soluble vitamins are preferably pretreated with the methylated cyclodextrin to sufficiently include the oil-soluble vitamins therein. The composition is capable of promoting recovery of physical and mental fatigues while readily tasting refreshing feeling without water by forming into the liquid formation.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-83021

⑬ Int. Cl.⁴

A 61 K 31/07
9/08
31/07
31/12
31/355
31/59

識別記号

ADF
ADL

庁内整理番号

7330-4C
R-6742-4C
7330-4C
7330-4C
7252-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)4月13日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑮ 発明の名称 内服液剤組成物

⑯ 特 願 昭61-227712

⑰ 出 願 昭61(1986)9月26日

⑱ 発 明 者 古 川 幹 夫 栃木県宇都宮市平松本町416の4

⑲ 発 明 者 原 健 次 栃木県宇都宮市水室町1022-53

⑳ 出 願 人 花 王 株 式 会 社 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

㉑ 代 理 人 弁 理 士 有 賀 三 幸 外 2 名

明 細 書

1. 発明の名称

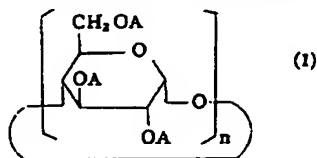
内服液剤組成物

2. 特許請求の範囲

(1) 次の成分(A)及び(B)

(A) 0.01～10.0重量%の油溶性ビタミン類

(B) (A)の $\frac{1}{2}$ ～2.0重量倍の一般式(I)



(式中、Aはメタル基又は水素原子を示し、

nは6～9の数を示す。但し、3n個のAの

うち少なくとも1個はメタル基を示す)

で役わされるメタル化シクロデkastリンを

含有することを特徴とする内服液剤組成物。

(2) メタル化シクロデkastリンが、エーテル置換度8～11のメタル化 β -シクロデkastリンを50重量%以上含有し、重量平均エーテル置換度が8.0～11.0であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の内服液剤組成物。

(3) 油溶性ビタミンが、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンF、ユビキノン又はビタミンKの1種又は2種以上よりなるものである特許請求の範囲第1項記載の内服液剤組成物。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は内服液剤組成物に関し、更に詳細

には、油性ビタミン類およびメチル化シクロデkastリンを含有し、安定性及び効果に優れた内服液剤組成物に関する。

〔従来の技術及びその問題点〕

ビタミンは微量で体機能を調節する作用を持ち、しかも体内でつくり出すことが出来ないため外部より摂取しなければならない、人間の健康保持や成長にとつて欠くことの出来ない栄養素である。従来、ビタミン類は食事からのみ経口的に摂取していたが、栄養学的な進歩とともにその摂取量が十分ではないということが分かつて来た。特に肉体的、精神的な疲労や、罹病、発熱時には減少が著しく、積極的な補給が必要である。

ビタミン類は水溶性ビタミンと油溶性ビタ

ミンがあるが、これらの点を考慮した工夫はほとんどされておらず、わずかに特開昭60-51104号、特開昭60-166676号、特開昭60-178882号において、ビタミンEの可溶化の工夫がされているにすぎない。

油溶性物質の液剤への配合は一般に界面活性剤を用い、乳化または可溶化させることによつて行なわれているが、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンEはこの様な方法によつて調製しても安定性が悪く、このことが液剤への配合を困難にしていた。

一方、液剤は錠剤、顆粒剤、カプセル剤とは異なり、どこでも簡単に水無しで飲むことができ、また単にビタミン類の補給ばかりでなく、のどの乾きを潤すなど、感覚的にも精

神の2つに分けることができ、一般に用いられるビタミン類の中で、ビタミンB₁、B₂、ナイアシン、B₆、B₁₂、パントテン酸などのビタミンB群やビタミンCは水溶性ビタミンであり、ビタミンA、D₁、D₂、Eなどは油溶性ビタミンである。そしてこれらのビタミン類のほとんどは、種々の工夫によつて錠剤、顆粒、カプセル等の剤型とされ、実際に市販されてもいる。

しかしながら、内服液剤についてみると、ビタミンB群とビタミンCを配合したものは数多く認められるが、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンEといった油溶性ビタミンを内服液剤に配合した例は少ない。特に内服液剤は、色、にがり等の外観や味が重要な因子で

神的にも身体をリフレッシュすることができるといふ利点を有する。このため、水に均一に溶解して服用しやすく、しかも安定性が高い油溶性ビタミンを含有する内服液剤組成物の提供が熱望されていた。

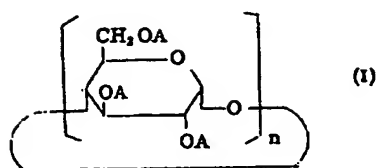
〔問題点を解決するための手段〕

本発明者らは、上記要望を満足する油溶性ビタミン内服液剤を開発すべく鋭意研究を行つた結果、油溶性ビタミンを特定のメチル化シクロデkastリンで処理すれば、安定性及び水への溶解性が著しく向上し、これを配合すれば上記目的に合つた内服液剤組成物が得られることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は次の成分(A)及び(B)

(A) 0.01～10.0重量%の油溶性ビタミン類

(B) (A)の $\frac{1}{2}$ ～20重量倍の一般式(I)



(式中、Aはメチル基又は水素原子を示し、 n は6～9の数を示す。但し、 $3n$ 個のAのうち少なくとも1個はメチル基を示す)

で表わされるメチル化シクロデキストリンを含有することを特徴とする内服液剤組成物を提供するものである。

従来シクロデキストリンは種々の物質と包接化合物を形成することが知られており、油溶性ビタミン類とも包接化合物を形成するといわれている。この原理を利用して前記特開昭57-177671号にビタミン類を安定化する

化合物は室温で10重量%以上の水溶液をつくることから油溶性ビタミン類を有効成分とする内服液剤としての適用範囲の広いものである。

一般式(I)のメチル化シクロデキストリンのうち n が6のものをメチル化 α -シクロデキストリン、 n が7のものをメチル化 β -シクロデキストリン、 n が8のものをメチル化 γ -シクロデキストリン、 n が9のものをメチル化 δ -シクロデキストリンと称し、これらはいずれも包接化合物形成性を示す。これらのうち、エーテル置換度が8～11のメチル化 β -シクロデキストリンが50重量%以上であり、重量平均エーテル置換度が8.0～11.0であるメチル化 β -シクロデキストリン

の方法が開示されている。しかしながら、かかる方法において形成される包接化合物は水に溶解性が悪く、納豆、ヨーグルト、乳酸菌飲料、漬物、みそ、しょうゆ等の粘性が高い食品とか、あるいは不透明な液体のような、溶解性は特に問題とされない場合にしか利用することができず、特に疲労回復等に服用する内服液剤の如く、感覚的にも透明で、滑涼感が必要とされるものには使用できなかった。

本発明で用いる成分(B)のメチル化シクロデキストリン(I)はシクロデキストリンと同様に種々の物質と包接化合物を形成する能力を有する。さらにこのメチル化シクロデキストリン(I)は包接化率が良好であり、得られた包接

ンを含むものが好ましい。ここでエーテル置換度とはシクロデキストリン一分子当たり導入されたメチル基の数を示し、異なるエーテル置換度を有するメチル化シクロデキストリンを2種以上有する混合物では各エーテル置換度と各成分の重量%より重量平均エーテル置換度が算出される。

メチル化シクロデキストリン(I)はシクロデキストリンを常法に従いメチル化することにより製造される。シクロデキストリンをシメチル硫酸等の公知のメチル化剤を用いてメチル化した場合、グルコース残基の水酸基が6位、2位、3位の順序でメチル化された混合物が得られる。本発明においては、一般式(I)において $3n$ 個のAのうち少なくとも1個が

メチル基であればよい。

また、本発明の内服液剤の有効成分である成分(A)の油溶性ビタミン類としてはレチノール(ビタミンA₁)、3-デヒドロレチノール(ビタミンA₂)、レチナール(ビタミンAアルデヒド)、レチノイン酸(ビタミンAカルボン酸)等のビタミンA；エルゴカルシフェロール(ビタミンD₂)、コレカルシフェロール(ビタミンD₃)等のビタミンD；α-トコフェロール、酢酸α-トコフェロール等のビタミンE；リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸等のビタミンF；ユビキノン；フィロキノン(ビタミンK₁)、メナキノン(ビタミンK₂)等のビタミンK及びその誘導体などを挙げることができる。

デキストリンで油溶性ビタミンを処理する方法としては、メチル化シクロデキストリンの飽和水溶液に油溶性ビタミンを添加する飽和水溶液法、メチル化シクロデキストリンと油溶性ビタミンを比較的少量の水とともにニーダー等で練り合わせる混練法等が採用される。

この様にしてメチル化シクロデキストリンで処理した油溶性ビタミンは、粉剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤としておき、用時水に溶解しても良好な内服液剤を得ることができる。

尚、本発明の内服液剤組成物には、従来の内服液剤に用いられる各種添加物、例えば、ビタミンB群、ビタミンC等の水溶性ビタミン；グルタミン酸、スレオニン、イソロイシン、フェニルアラニン等のアミノ酸；ブドウ

本発明の内服液剤組成物への成分(A)の配合量は0.01～1.0重量%（以下単に「%」で示す）である。また、成分(B)は、成分(A)に対し、重量比で $\frac{1}{2}$ ～20重量倍、好ましくは1～10重量倍の割合で用いられる。成分(A)に対し重量比で $\frac{1}{2}$ 未満の量の成分(B)を加えてもほとんど安定性の増加に対する効果は認められず、また、20倍を超えて使用してもそれ以上安定性の増強はみられない。

本発明内服液剤組成物の製造は上記2成分を配合せしめることによつて行なわれるが、油溶性ビタミンを充分にメチル化シクロデキストリンに包接せしめるには予めメチル化シクロデキストリンで油溶性ビタミンを処理しておくのが好ましい。また、メチル化シクロ

糖、果糖、はちみつ等の糖類；クエン酸、リンゴ酸等の有機酸；高麗人参エキス等の植物抽出物；また色、ニオイ、味を矯正するための着色剤、着香剤、着味剤、さらには界面活性剤や酸化防止剤、エタノール等を適宜加えることができる。

〔作用〕

本発明の内服液剤組成物における油溶性ビタミン類の安定性の向上の作用機序は、油溶性ビタミンがメチル化シクロデキストリン(I)に包接されることにより、熱や光、空気中の酸素による酸化等の分解を防いでいるものと推測される。メチル化シクロデキストリンは従来のシクロデキストリンに比較し、水への溶解性が高いため油溶性ビタミンを包接せし

めた化合物は水等に溶解するものと思われる。

〔発明の効果〕

本発明内服液剤組成物は油溶性ビタミンの安定性を向上して、水へ可溶化せしめたものであるため、従来、油溶性ビタミン類の摂取方法は錠剤、顆粒剤、カプセル剤によると限られていたが、本発明組成物とすることにより液剤として摂取することが可能となる。また、液剤として水無しで服用できるため、どこでも簡単に飲むことができ、液剤としての服用時の爽快感を味わうとともに、肉体、精神的な疲労の回復を大いに助長することが可能となる。

〔実施例〕

次に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説

明する。

均エーテル置換度 10.0) 10g を水 89g に加温溶解し、ビタミン D₂ (コレカルシフェロール) 1g を除々に加え攪拌した。この液は透明な一様液体となつた。

実施例 4

ビタミン B₁ 硝酸塩 5g、ビタミン B₂ リン酸エステル 5g、ビタミン B₆ 5g、ニコチン酸アミド 20g、イノシトール 50g および無水カフェイン 50g に実施例 1 の水溶液 100g (ビタミン A として 1g)、実施例 2 の水溶液 500g (ビタミン E として 10g)、実施例 3 の水溶液 50g (ビタミン D として 0.5g) を加え着香料、着味料及び精製水を加えて 1000ml とし、内服液剤を得た。

実施例 5

実施例 1

メチル化 β -シクロデキストリン (重量平均エーテル置換度 9.0) 20g を水 79g に加温溶解し、ビタミン A (レチノールパルミテート) 1g を除々に加え、攪拌した。この液は透明な一様液体となつた。

実施例 2

メチル化 β -シクロデキストリン (重量平均エーテル置換度 9.4) 20g を水 78g に加温溶解し、ビタミン E (酢酸 α -トコフェロール) 2g を除々に加え攪拌した。この液は透明な一様液体となつた。

実施例 3

メチル化 β -シクロデキストリン (重量平

均エーテル置換度 10.0) 10g を水 89g に加温溶解し、ビタミン D₂ (コレカルシフェロール) 1g を除々に加え攪拌した。この液は透明な一様液体となつた。

実施例 1～4 の各液剤を室温及び 40℃ に保存し経時的にビタミン A 及びビタミン E の安定性を高速液体クロマトグラフィーにて調べた結果を第 1 表に示す。なお対照としては実施例 1～3 の成分よりメチル化 β -シクロデキストリンを除き、水でバランスしたものをを用いた。

以下余白

第 1 表 安定性試験結果

| | | ビタミン の 種 類 | 室 温 | | | 4 0 °C | | |
|------------------|------|------------------|-----|-----|-----|--------|-----|-----|
| | | | 1ヶ月 | 3ヶ月 | 6ヶ月 | 1ヶ月 | 3ヶ月 | 6ヶ月 |
| 本 発 明 品 | 実施例1 | V.A | 93% | 85% | 82% | 87% | 78% | 69% |
| | 実施例2 | V.E | 100 | 93 | 91 | 92 | 86 | 74 |
| | 実施例3 | V.D | 94 | 86 | 83 | 93 | 87 | 82 |
| | 実施例4 | V.A | 94 | 87 | 83 | 86 | 75 | 72 |
| | | V.E | 98 | 91 | 88 | 93 | 88 | 77 |
| | | V.D | 93 | 84 | 81 | 92 | 86 | 83 |
| | | | | | | | | |
| 対 照 品 | 対照例1 | V.A | 62 | 39 | 27 | 32 | 13 | 0 |
| | | V.E | 66 | 28 | 19 | 45 | 20 | 7 |
| | | V.D | 56 | 24 | 6 | 29 | 7 | 0 |

メチル化 β -シクロデキストリンで処理することにより液剤中でも油溶性ビタミンの安定性が保たれた。

実施例6

ビタミンE(酢酸 α -トコフェロール)10mgを1カプセル中に含むビタミンE内服薬(カプセル剤)及び実施例2の水溶液0.5%に香料及び糖味剤を加え全量精製水で100mlとした内服液剤を、それぞれ微夜作薬従事者100名に自由に摂取させた。その結果を第2表に示す。ほとんどの人が内服液剤を選んだ。

第 2 表

| | |
|--------------|-----|
| 内服液剤を選んだ人数 | 86名 |
| カプセル剤 | 12名 |
| どちらも選ばなかった人数 | 4名 |